

**Nouvelles amines acétyléniques et leur préparation.** (Invention : Franz TROXLER)

Société dite : SANDOZ S.A. résidant en Suisse.

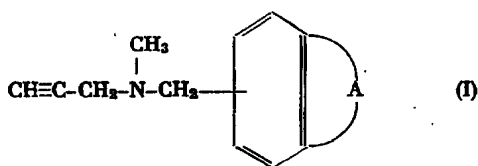
Demandé le 28 septembre 1966, à 15<sup>h</sup> 43<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 31 juillet 1967.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 36 du 8 septembre 1967.)

(4 demandes déposées en Suisse au nom de M. Franz TROXLER : trois brevets, les 30 septembre 1965, sous les n°s 13.525/65 et 13.526/65, et 6 mai 1966, sous le n° 6.628/66; un brevet additionnel le 11 mai 1966, sous le n° 6.869/66.)

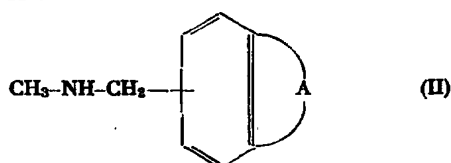
La présente invention a pour objet de nouveaux composés acétyléniques répondant à la formule I :



dans laquelle A représente une chaîne triméthylène ou tétraméthylène ou le reste  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ , ainsi que les sels d'addition que forment ces amines avec des acides.

L'invention concerne également un procédé permettant de préparer ces nouveaux composés, procédé selon lequel :

a. Ou bien on fait réagir des amines répondant à la formule II :

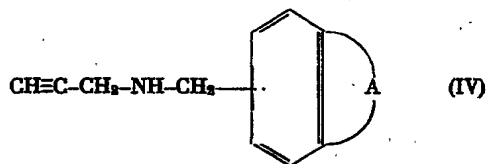


dans laquelle A a la signification indiquée ci-dessus, avec des composés répondant à la formule III :



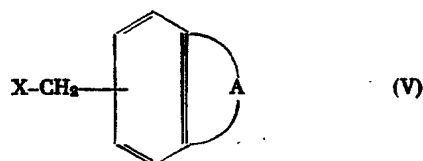
dans laquelle X représente un reste d'acide réactif, en présence d'un accepteur d'acides;

b. Ou bien on méthyle des composés répondant à la formule IV :



dans laquelle A a la signification donnée plus haut;

c. Ou bien on fait réagir la N - méthyl - 2 - propynyl-amine avec des composés répondant à la formule V :



dans laquelle A et X ont les significations données ci-dessus, en présence d'un accepteur d'acides, et, si on le désire, on traite les composés obtenus par des acides minéraux ou organiques.

En pratique on pourra réaliser le présent procédé de la manière exposée ci-après :

a. Comme corps de départ de formule II on utilisera de préférence le 4- ou le 5-méthylamino-méthyl-indane, le 6-méthyl-aminoéthyl-benzo[b]furanne ou le 2 - méthylamino - méthyl - 5.6.7.8 - tétrahydronaphtalène. Dans la formule III, le symbole X désigne un reste d'acide réactif, plus spécialement le chlore, le brome, l'iode ou le reste d'un acide sulfonique organique, comme par exemple un groupe méthane-, éthane- ou p-toluène-sulfonyloxy; on utilise de préférence le bromure de 2-propynyle comme composé de formule III.

La réaction de composé II avec le composé III se fait en présence d'un accepteur d'acides et de préférence dans un solvant organique inerte dans les conditions de la réaction, tel que le chlorure de méthylène, le chloroforme, etc., à la température ambiante ou à une température plus élevée, par exemple à la température d'ébullition du solvant. Sa durée est de 1 à 5 heures. Comme accepteur d'acides on utilisera par exemple le carbonate de potassium, une base organique tertiaire, telle que la triméthylamine, ou encore une seconde mole du composé du composé II;

b. Comme corps de départ répondant à la formule IV on utilise par exemple le 5 - (N - 2 - propynyl - aminoéthyl) - indane.

Pour la méthylation on peut faire réagir le composé IV, en présence d'un accepteur d'acides, avec l'iodure, le bromure ou le chlorure de méthyle ou avec un autre ester réactif du méthanol. La réaction est effectuée dans un solvant organique inerte dans les conditions de la réaction, comme le chlorure de méthylène, à la température ambiante ou à une température légèrement supérieure, et elle dure quelques heures, par exemple 5 heures. Comme accepteur d'acides on utilise par exemple le carbonate de potassium, une base organique tertiaire, telle que la triméthylamine, ou encore une seconde mole du composé IV à méthyler;

c. Dans la formule V le symbole X désigne un reste d'acide réactif, tel que le chlore, le brome, l'iode ou le reste d'un acide sulfonique organique, par exemple un groupe méthane-, éthane- ou p-toluène-sulfonyloxy.

On part par exemple du 5 - chlorométhyl - indane et on fait réagir ce corps, dans un solvant organique inerte, tel que le chlorure de méthylène, pendant une durée d'environ 15 à 30 heures, à la température ambiante, avec la N - méthyl - 2 - propynylamine. Comme accepteur d'acides on utilise par exemple le carbonate de potassium, la triéthylamine ou encore une seconde mole de N - méthyl - 2 - propynylamine.

Les produits obtenus selon les variantes précédentes peuvent être isolés du mélange réactionnel de la manière habituelle et être purifiés par des méthodes connues, par exemple par distillation, chromatographie d'adsorption et/ou formation de sels. Si l'on utilise, comme corps de départ de formules II, IV et V dans lesquelles A désigne la chaîne triméthylène ou tétraméthylène, un mélange des deux isomères de position possibles, on obtient comme produit un mélange de 4- et de 5- (N - méthyl - N - 2 - propynyl - amino - méthyl) - indanes ou de 1- et de 2 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl - amino - méthyl) - 5.6.7.8 - tétrahydronaphtalènes, mélange que l'on peut séparer, par exemple, par cristallisation fractionnée des hydrogène-maléates.

Les composés répondant à la formule I n'ont encore jamais été décrits dans la littérature. Il s'agit de composés basiques, qui, à la température ambiante, se présentent sous forme d'huiles incolores ou jaune clair et qui sont peu solubles dans l'eau mais, par contre, se dissolvent bien dans la plupart des solvants organiques. Avec des acides minéraux ou organiques, ils forment des sels stables, généralement bien cristallisés, sels qui font également partie de la présente invention. Comme exemple de tels sels on mentionnera les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les méthane-sulfonates, les éthane-sulfonates, les p-toluène-sulfonates, les succi-

nates, les hydrogène-maléates, les fumarates, les malates, les tartrates, les benzoates, les hexahydro-benzoates, etc.

Les nouveaux composés exercent une action hypotensive sur l'animal d'essai rendu hypertendu (rat de Grollmann). Ils s'opposent à l'effet hypertenseur (action sympathicomimétique) d'abord produit par la guanéthidine [ou N - (2 - guanidino - éthyl) - octahydro - 1 - azocine], c'est-à-dire qu'ils inhibent la libération des médiateurs sympathiques (par exemple de la noradrénaline). De plus, ils exercent une puissante action inhibitrice sur la monoamine-oxydase *in vivo* et *in vitro* et ils sont des antagonistes des effets centraux, plus particulièrement des effets convulsivants et dépressifs, de la réserpine. En comparaison de leur efficacité, ils n'ont qu'une faible toxicité.

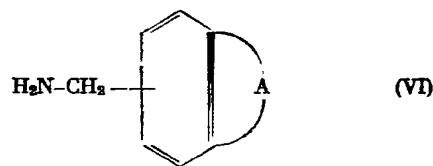
Les nouveaux composés peuvent donc être utilisés pour le traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine mais ils conviennent également pour le traitement de psychopathies, surtout du syndrome dépressif. La dose à administrer chaque jour pourra varier entre 10 et 200 mg.

Il est bien entendu que la présente invention ne concerne pas les corps décrits lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.

Les corps de départ peuvent être préparés par exemple de la manière exposée ci-dessous :

1° Composés répondant à la formule II.

On méthyle des composés aminométhyliques répondant à la formule VI :



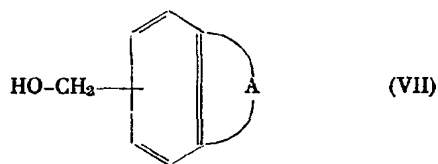
par exemple par réaction avec un chloroformiate d'alkyle en présence d'un accepteur d'acides, puis réduction des uréthanes formés au moyen de l'hydrure double de lithium et d'aluminium, par exemple dans du dioxanne absolu ou du tétrahydrofur absolu. Une autre possibilité consiste à faire réagir des composés de formule V avec la N - méthyl - benzylamine en présence d'un accepteur d'acides, puis à éliminer le groupe benzyle par hydrogénation en présence de palladium;

2° Composés répondant à la formule IV.

On fait réagir un composé aminométhylique de formule VI, en présence d'un accepteur d'acides, avec un composé répondant à la formule III, par exemple avec le bromure de 2-propynyle, réaction qui conduit à un mélange d'un composé de formule IV et du dérivé bis - (2 - propynylique) correspondant. Ce mélange peut être séparé en ses constituants, par exemple par chromatographie d'adsorption.

## 3° Composés répondant à la formule V.

On obtient les chlorométhyl-indanes et les chlorométhyl-tétralines (sous forme d'un mélange des deux isomères de position) en chauffant l'indane ou la tétraline avec le formaldéhyde et de l'acide chlorhydrique concentré, dans un mélange d'acide acétique glacial et d'acide phosphorique ou sulfurique concentré. Par chauffage des composés chlorométhyliques avec un bromure ou un iodure alcalin, dans un solvant organique polaire, tel que l'alcool ou l'acétone, on obtient les composés bromo-méthyliques et iodo-méthyliques correspondants. Les autres composés de formule V s'obtiennent à partir des composés hydroxy-méthyliques répondant à la formule VII :



par réaction avec des agents d'halogénéation appropriés, comme le chlorure de thionyle, le tribromure de phosphore etc., ou avec des chlorures d'acides sulfoniques organiques, comme le chlorure de méthane-, éthane- ou p-toluène-sulfonyle.

Quant aux composés VI et VII, on les prépare, suivant la signification de A, par les méthodes suivantes :

Dérivés du benzofuranne (A désigne alors le groupe —CH=CH—O—).

On hydrogène catalytiquement, en présence de nickel de Raney, le 4-, 5-, 6- ou 7- nitro-benzo[b]furanne, on diazote les composés aminés correspondants ainsi formés et on fait réagir les sels de diazonium avec le cyanure cuivreux, selon la méthode de Sandmeyer, afin de les convertir en cyano-benzo[b]furannes. Par réduction avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium dans du dioxanne absolu ou du tétrahydrofuranne absolu, on obtient des amino-méthyl-benzo[b]furannes (VI). En traitant les composés cyano par le nickel de Raney et un hypophosphite alcalin on obtient les dérivés formyliques correspondants, que l'on peut réduire, par exemple au moyen de l'hydrure double de lithium et d'aluminium ou du borohydrure de sodium, en hydroxy-méthyl-benzo[b]furannes (VII).

Dérivés de l'indane et de la tétraline (A est alors la chaîne triméthylène ou tétraméthylène).

On chauffe les composés chlorométhyliques (V), dans de l'acide acétique ou de l'acide propionique dilué, avec de l'hexaméthylène-tétramine : il se forme alors les composés formyliques correspondants que l'on peut réduire par exemple avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium, le borohydrure de sodium, ou encore par hydrogénation catalyti-

que, en composés hydroxy-méthyliques répondant à la formule VII.

La réaction des composés formyliques avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'un accepteur d'acides, comme l'acétate de sodium, fournit les oximes correspondantes, qui peuvent être réduites en composés aminométhyliques (VI), par exemple au moyen de l'hydrure double de lithium et d'aluminium dans de l'éther absolu, du dioxanne absolu, etc., ou par hydrogénation en présence de nickel de Raney ou d'un catalyseur de métal noble, de préférence le platine, ou par le sodium dans un alcool inférieur.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée.

Les températures y sont exprimées en degrés Celsius et ne sont pas corrigées.

Exemple 1. — 5 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl-amino-méthyl) - indane.

A une solution de 2,9 g de 5 - méthylamino-méthyl-indane dans 5 ml de chlorure de méthylène on ajoute goutte à goutte une solution de 1 g de bromure de 2-propynyle dans 8 ml de chlorure de méthylène, la température montant alors à 35-40°. Ensuite on chauffe à l'ébullition à reflux pendant 1 heure et demie, on refroidit et, par addition d'éther, on précipite à l'état de bromhydrate le 5-méthylaminométhyl-indane qui n'a pas réagi. On filtre, on évapore le filtrat, on chromatographie le résidu sur gel de silice avec du chloroforme et l'on obtient ainsi le 5 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl-amino-méthyl) - indane sous forme d'une huile jaune clair bouillant à 100-105° sous 0,01 torr. Son hydrogène-maléate cristallise dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle sous forme de prismes fondant à 112-113°.

Le corps de départ peut être préparé par exemple de la manière suivante :

On fait réagir le 5-formyl-indane avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'acétate de sodium. L'oxime du 5 - formyl - indane obtenue, qui bout à 100-115° sous 0,01 torr, est ensuite réduite, avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium dans du tétrahydrofuranne bouillant, en 5 - amino-méthyl - indane bouillant à 100-105° sous 0,01 torr.

On recouvre une solution de 3,05 g de 5 - amino-méthyl-indane dans 80 ml de chloroforme par 38 ml d'eau. Tout en agitant énergiquement on ajoute goutte à goutte, à une température de 0 à 5°, 3,75 ml de chloroformiate d'éthyle, puis une solution de 1,55 g d'hydroxyde de sodium dans 33 ml d'eau. On agite pendant 30 minutes à la température ambiante, on sépare la phase chloroformique et on secoue la phase aqueuse à deux reprises avec du chloroforme; on réunit les extraits chloroformiques, on secoue la solution chloroformique globale à quatre reprises avec de l'acide chlorhydrique binormal, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore.

Le 5 - (N - éthoxy - carbonyl - amino - méthyl) - indane obtenu, composé qui, en cristallisant dans l'éther de pétrole, forme des aiguilles fondant à 59-60°, est dissous dans 65 ml de tétrahydrofurane et cette solution est ajoutée lentement goutte à goutte, à une température de 70°, à une suspension de 3,7 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 65 ml de tétrahydrofurane. On chauffe à l'ébullition à reflux pendant 1 heure, on décompose l'excès d'hydrure double de lithium et d'aluminium par du méthanol et, après avoir ajouté au mélange réactionnel une solution saturée de sulfate de sodium, on le secoue avec du chloroforme. Après séchage sur sulfate de magnésium et élimination du chloroforme par distillation on obtient le 5 - méthylamino - méthyl - indane sous forme d'une huile jaune clair bouillant à 115-120° sous 12 torr.

*Exemple 2.* — 4 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl - aminoéthyl) - indane.

A une solution de 4,25 g de 4 - méthylamino - méthyl - indane dans 7,5 ml de chlorure de méthylène on ajoute goutte à goutte une solution de 1,47 g de bromure de 2-propynyle dans 12 ml de chlorure de méthylène, la température montant alors à 40°. On chauffe à l'ébullition à reflux pendant une heure et demie, on refroidit et, par addition d'éther, on précipite à l'état de bromhydrate le 4 - méthyl - amino - méthyl - indane qui n'a pas réagi. On filtre, on évapore le filtrat, on chromatographie le résidu sur gel de silice avec du chloroforme et on obtient ainsi le 4 - (N - méthyl - N - 2-propynyl - amino - méthyl) - indane sous forme d'une huile jaune clair bouillant à 98-106° sous 0,01 torr (température mesurée dans le bain d'air). Son méthane-sulfonate cristallise dans l'acétate d'éthyle en prismes fondant à 163-165°.

Le corps de départ peut être préparé par exemple de la manière exposée ci-après :

On fait réagir le 4 - formyl-indane avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'acétate de sodium afin d'obtenir l'oxime du 4-formyl-indane, corps qui bout à 120-125° sous 0,01 torr; ensuite on réduit ce dernier, au moyen d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans du tétrahydrofurane bouillant, en 4 - amino - méthyl - indane, lequel bout à 103-105° sous 0,05 torr.

On recouvre par 45 ml d'eau une solution de 3,7 g de 4 - amino - méthyl - indane dans 100 ml de chloroforme. En agitant énergiquement on ajoute goutte à goutte, à une température comprise entre 0 et 5°, 4,6 ml de chloroformiate d'éthyle, puis une solution de 1,9 g d'hydroxyde de sodium dans 40 ml d'eau. On agite pendant 30 minutes à la température ambiante, on sépare la phase chloroformique et on soumet la phase aqueuse à deux extractions au chloroforme. On réunit les extraits chloroformiques, on secoue la solution globale résultante à quatre reprises avec de l'acide chlorhydrique binormal, on la

sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore. Le 4 - (N - éthoxy - carbonyl - amino - méthyl) - indane obtenu est dissous dans 80 ml de tétrahydrofurane et cette solution est ajoutée lentement goutte à goutte, à une température de 70°, à une suspension de 1,55 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 80 ml de tétrahydrofurane. On chauffe à l'ébullition à reflux pendant une heure, on décompose l'excès d'hydrure double de lithium et d'aluminium par du méthanol et, après avoir ajouté une solution saturée de sulfate de sodium, on soumet le mélange réactionnel à une extraction au chloroforme. Après séchage sur sulfate de magnésium et élimination du chloroforme par distillation on obtient le 4 - méthylamino - méthyl - indane sous forme d'une huile jaune clair bouillant à 113-120° sous 11 torr (température mesurée dans le bain d'air).

*Exemple 3.* — 2 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl - aminoéthyl) - 5.6.7.8 - tétrahydronaphtalène.

A une solution de 28,7 g d'un mélange de 1 - méthyl - amino - méthyl- et de 2 - méthylamino - méthyl - 5.6.7.8 - tétrahydronaphtalène dans 50 ml de chlorure de méthylène on ajoute goutte à goutte une solution de 9,7 g de bromure de 2-propynyle dans 70 ml de chlorure de méthylène et on agite le tout pendant une heure à la température ambiante. Cela fait, on dilue le mélange réactionnel avec du chlorure de méthylène, on le soumet à une extraction à l'eau, on sèche la phase chlorure de méthylène sur sulfate de magnésium et on l'évapore. Il reste un mélange huileux de 1 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl - amino - méthyl) - et 2 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl - aminométhyl) - 5.6.7.8 - tétrahydronaphtalène. On dissout 15,2 g de ce mélange dans 30 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute la solution obtenue à une solution de 8,6 g d'acide maléique dans 100 ml d'acétate d'éthyle. Le produit qui cristallise est essentiellement constitué de l'hydrogène - maléate du 2 - (N - méthyl - N - 2-propynyl - amino - méthyl) - 5.6.7.8 - tétrahydronaphtalène, que l'on obtient à l'état pur par une nouvelle recristallisation dans l'acétate d'éthyle. Il fond alors à 114-117°.

Le corps de départ peut être préparé de la manière exposée ci-après :

On chauffe à 85-90° pendant 3 heures, tout en agitant, un mélange de 66 g de tétraline, 28 g de paraformaldéhyde, 65 ml d'acide acétique glacial, 33 g d'acide phosphorique cristallisable, 91 ml d'acide chlorhydrique concentré. Ensuite on dilue avec 500 ml d'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle; le résidu obtenu après évaporation de la phase acétate d'éthyle est un mélange de 1 - chlorométhyl- et 2 - chlorométhyl - 5.6.7.8 - tétrahydronaphtalènes. Ce mélange distille à 118-120° sous 0,3 torr.

A 60 g de N - méthyl - benzylamine on ajoute 36 g du mélange précédent constitué de 1 - chloro-

méthyl- et de 2 - chlorométhyl - 5.6.7.8 - tétrahydronaphtalènes et on chauffe à 130° pendant 3 heures. Après refroidissement on dilue avec 200 ml d'éther, on sépare par filtration le chlorhydrate de N - méthyl - benzylamine qui a précipité et on évapore la solution étherée. Le résidu huileux, qui est constitué de 1 - benzyl - méthylaminométhyl- et 2 - benzylméthylamino - méthyl - 5.6.7.8. - tétrahydronaphtalènes, est repris par 300 ml de méthanol et le mélange est secoué avec de l'hydrogène en présence de 10 g d'un catalyseur au palladium (à 10 % sur du charbon). Le mélange formé, constitué de 1 - méthylamino - méthyl- et 2 - méthylaminométhyl - 5.6.7.8 - tétrahydronaphtalènes, distille à 108-109° sous 0,07 mm de mercure.

*Exemple 4.* — 6 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl - aminométhyl)benzo[b]furanne.

On ajoute 5 ml de triméthylamine à une solution de 4,5 g de 6 - méthylamino - méthyl - benzo[b]furanne dans 50 ml de chlorure de méthylène, puis on ajoute goutte à goutte 3,65 g de bromure de 2-propynyle : la température monte alors à 35-40°. On chauffe le mélange à l'ébullition à reflux pendant 2 heures, puis on le refroidit et on y ajoute 100 ml d'eau. Après avoir ajouté 100 ml d'une solution aqueuse à 10 % d'acide tartrique on le secoue convenablement, on sépare la phase tartrique, on la filtre sur terre à foulon très purifiée et, tout en refroidissant, on l'alcalinise par une lessive de soude caustique binormale. On secoue la solution alcaline avec du chloroforme, on sèche les extraits chloroformiques sur sulfate de magnésium et on concentre. On chromatographie le résidu sur gel de silice avec un mélange de chloroforme et d'acétate d'éthyle. On obtient le 6 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl - aminométhyl) - benzo[b]furanne sous forme d'une huile jaune clair; son chlorhydrate, recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther, forme de petites aiguilles fondant à 197-198°.

Le corps de départ peut être préparé de la manière suivante :

On met du 6 - amino - benzo[b]furanne en suspension dans de l'acide chlorhydrique à demi-concentré et on diazote, à 0-5°, avec la quantité correspondante de nitrite de sodium (dissous dans de l'eau). La solution du sel de diazonium, presque neutralisée, est introduite goutte à goutte, à la même température, dans une solution aqueuse de chlorure cuivreux de cyanure de sodium. Après avoir chauffé pendant un court moment on soumet le mélange à une extraction à l'éther, on sépare la phase organique, on l'évapore et on purifie le résidu par chromatographie. On obtient le 6 - cyano - benzo[b]furanne sous forme d'une huile rouge foncé qui bout à 73-75° sous 0,01 torr.

Par réduction du 6 - cyano - benzo[b]furanne avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium

dans du tétrahydrofurane absolu on obtient le 6-amino - méthyl - benzo[b]furanne sous forme d'aiguilles incolores fondant à 95-98° (après cristallisation dans la ligroïne). Son bitartrate, qui cristallise en prismes massifs dans un mélange de méthanol et d'éther, fond à 191-193°.

On dissout 10 g de 6 - amino - méthyl - benzo[b]furanne dans 300 ml de chloroforme et on recouvre la solution par 140 ml d'eau. En agitant énergiquement on ajoute goutte à goutte, à une température comprise entre 0 et 5°, 11,5 ml de chloroformiate d'éthyle, puis une solution de 4,7 g d'hydroxyde de sodium dans 100 ml d'eau. On agite le mélange pendant 45 minutes à la température ambiante, on sépare la phase chloroformique et on secoue la phase aqueuse à deux reprises avec du chloroforme. On réunit les extraits chloroformiques, on secoue la solution globale résultante à quatre reprises avec de l'acide chlorhydrique binormal, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore. Le 6 - (N - éthoxy - carbonylamino - méthyl)-benzo[b]furanne, obtenu sous forme d'une huile jaune clair, est dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane et cette solution est ajoutée lentement goutte à goutte, à une température de 80°, à une suspension de 8,9 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 90 ml de tétrahydrofurane. On chauffe à l'ébullition à reflux pendant 45 minutes, on décompose l'excès d'hydrure double de lithium et d'aluminium par du méthanol et, après avoir ajouté une solution saturée de sulfate de sodium, on secoue le mélange réactionnel avec du chloroforme. Après séchage sur sulfate de magnésium et élimination du chloroforme par distillation on obtient le 6 - méthylamino - méthyl - benzo[b]furanne sous forme d'une huile jaune clair. Son bimaléate cristallise dans l'acétate d'éthyle en longues aiguilles incolores fondant à 122-123°.

*Exemple 5.* — 5 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl - amino - méthyl) - indane.

On dissout 20 g de 5 - (N - 2 - propynyl - aminométhyl) - indane dans 50 ml de chlorure de méthylène et, tout en agitant et en refroidissant par de la glace, on ajoute goutte à goutte une solution de 7,1 g d'iodure de méthyle dans 50 ml de chlorure de méthylène. Ensuite on agite à la température ambiante pendant 5 heures, puis, par addition d'éther, on précipite à l'état d'iodhydrate, le 5 - (N - 2 - propynyl - aminométhyl) - indane qui n'a pas réagi et on le sépare par filtration. On évapore le filtrat et on chromatographie le résidu huileux sur du gel de silice avec du chloroforme. On obtient le 5 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl - aminométhyl) - indane sous forme d'une huile jaune clair bouillant à 100-105° sous 0,01 torr. Son bimaléate cristallise dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle sous forme de prismes fondant à 112-113°.

Le composé utilisé comme corps de départ peut être préparé par exemple de la façon suivante :

On fait réagir le 5-formyl-indane avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'acétate de sodium de manière à obtenir l'oxime du 5-formyl-indane (composé qui bout à 110-115° sous 0,01 torr), et l'on réduit ensuite ce dernier, avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium dans du tétrahydrofurane bouillant, en 5-aminométhyl-indane bouillant à 100-105° sous 0,01 torr.

A une solution de 16,2 g de 5-aminométhyl-indane dans 50 ml de chlorure de méthylène on ajoute goutte à goutte une solution de 6,45 g de bromure de 2-propynyle dans 25 ml de chlorure de méthylène. On agite le mélange pendant 4 heures à la température ambiante, puis, par addition d'éther, on précipite à l'état de bromhydrate le 5-aminométhyl-indane n'ayant pas réagi, on le sépare par filtration et on évapore le filtrat. En chromatographiant le résidu sur du gel de silice avec du chloroforme on obtient le 5 - (N - 2 - propynyl - aminoéthyl) - indane sous forme d'une huile jaunâtre bouillant à 105-110° sous 0,1 torr.

*Exemple 6.* — 5 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl - aminométhyl) - indane.

A une solution de 3,6 g de N - méthyl - 2 - propynylamine dans 30 ml de chlorure de méthylène on ajoute une solution de 4,15 g d'un mélange de 4- et 5-chlorométhyl-indanes dans 20 ml de chlorure de méthylène et on laisse reposer le tout à la température ambiante pendant 18 heures. On extrait à l'eau, on évapore la phase chlorure de méthylène et on extrait le résidu huileux entre de l'acétate d'éthyle et une solution normale d'acide tartrique. Aux extraits tartriques on ajoute une lessive de soude caustique jusqu'à réaction alcaline, on extrait par du chloroforme, on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on chasse le solvant par évaporation sous pression réduite. Il reste un mélange de 4- et 5 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl - aminoéthyl) - indane.

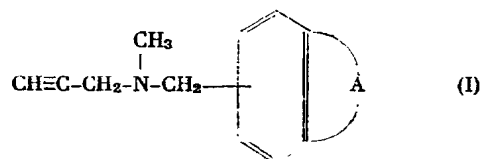
On dissout 4 g de ce mélange dans 10 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute la solution obtenue à une solution de 2,45 g d'acide maléique dans 15 ml d'acétate d'éthyle et 2 ml de méthanol. Le produit qui cristallise est essentiellement constitué de l'hydrogénomaléate du 5 - (N - méthyl - N - 2 - propynyl - aminométhyl) - indane, que l'on peut obtenir à l'état pur par une nouvelle recristallisation dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle. Il fond alors à 110-112°.

#### RÉSUMÉ

La présente invention comprend notamment :

1° A titre de produits industriels nouveaux, les

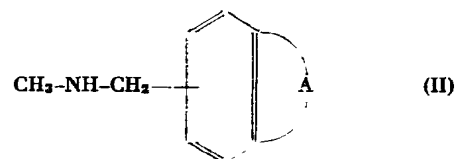
composés acétyléniques répondant à la formule I :



dans laquelle A représente une chaîne triméthylène, une chaîne tétraméthylène ou le reste  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ , ainsi que leurs sels d'addition d'acides;

2° Un procédé de préparation des nouveaux composés acétyléniques spécifiés sous 1°, procédé selon lequel, ou bien :

a. On fait réagir des amines répondant à la formule II :

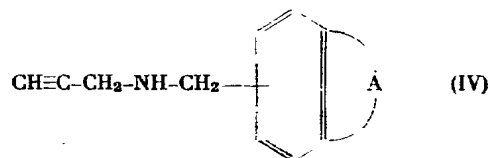


dans laquelle A a la signification donnée sous 1°, avec des composés répondant à la formule III :



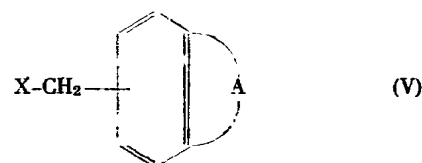
dans laquelle X désigne un reste d'acide réactif, en présence d'un accepteur d'acides, ou bien :

b. On méthyle des composés répondant à la formule IV :



dans laquelle A a la signification donnée sous 1°, ou bien :

c. On fait réagir la N - méthyl - 2 - propynylamine avec des composés répondant à la formule V :



dans laquelle A et X ont les significations données ci-dessus, en présence d'un accepteur d'acides, et, si on le désire, on traite les composés obtenus par des acides minéraux ou organiques.

Société dite : SANDOZ S.A.

Par procuration :

Jean CASANOVA (Cabinet ARMENGAUD jeune)